Aus der Universitäts-Kinderklinik, Hamburg
Direktor: Prof. Dr. Degkwitz

Stickstoff- und Chlorstoffwechsel bei normalen und mit Di-Toxin vergifteten Hunden

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität

vorgelegt von

ERNST KELLERSMANN
aus Osnabrück

Hamburg 1937

Gutachter: Professor Dr. D e g k w i t z
Mitgutachter: Dozent Dr. med. habil. B a m b e r g e r

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

DRUCK: A. PREILIPPER, WERKE UND DISSERTATIONEN / HAMBURG 11

MEINEN LIEBEN ELTERN!

EINLEITUNG

In einer voraufgegangenen Arbeit untersuchten Bamberger und Never den Stickstoff- und Chlorstoffwechsel bei der Diphtherie-Erkrankung des Menschen und bei mit Diphtherie-Toxin vergifteten Meerschweinchen. In beiden Fällen fanden sie eine Rest-N- und Harnstofferhöhung im Serum. Die Veränderungen im Chlorstoffwechsel unterschieden sich insofern, daß bei der Diphtherie-Erkrankung des Menschen eine deutliche Senkung des Blutchlorgehaltes stattfand, die bei den mit Diphtherie-Toxin vergifteten Meerschweinchen vermißt wurde. Im Harn war beim Menschen die Chlorausscheidung vermindert. Daraus zog man die Folgerung, daß eine Chlorretention im Gewebe stattfinden müsse.

Die Arbeit war ein erster Versuch, neue Einblicke in das Wesen der diphtherischen Erkrankung bei Mensch und Tier zu gewinnen. Es ist klar, daß Tierversuche nur bedingten Wert haben und daß gerade die Ergebnisse von Stoffwechselversuchen nur mit besonderer Vorsicht auf den Menschen übertragen werden dürfen. Im vorliegenden Fall ist außerdem noch zu bedenken, daß Bamberger und Never ihre Ergebnisse an Pflanzenfressern genommen hatten. Ihr Vorgehen ist begreiflich, weil das Meerschweinchen seit den Untersuchungen von Roux und Yersin und Behring das klassische Versuchstier für die Diphtherie-Vergiftung ist und daher für orientierende Untersuchungen des Stoffwechselgeschehens am nächstliegendsten war. Aber die Berechtigung des oben angebrachten Einwandes ist auch aus der Arbeit von Bamberger und Never ohne weiteres ersichtlich. Die Hypochlorämie, die beim Menschen eindeutig war, konnte beim Meerschweinchen nicht aufgedeckt werden. Und vollends fehlten die für die Beantwortung der wichtigsten Fragen nach der Bilanz des Stickstoff- und Chlorhaushaltes notwendigen Voraussetzungen, weil die Verdauung der Pflanzenfresser zu lange Zeit in Anspruch nimmt, so daß z. B. Nüchternheit, die ja für viele Untersuchungen Vorbedingung ist, innerhalb der für solche Versuche notwendigen Zeitspanne so gut wie gar nicht erreicht werden kann.

Da die Stoffwechselstörungen von Bamberger und Never in den Vordergrund des Krankheitsgeschehens gestellt werden, war eine Wiederholung der Untersuchung mit Tieren, deren Stoffwechsel dafür geeigneter ist, dringend notwendig. Es wurden dazu Hunde gewählt, die als Fleischfresser eine kurze Darmpassage haben und deren besondere Eigung für Stoffwechsel- und Bilanzversuche aus anderen Fragestellungen bekannt ist.

Mir ist in der vorliegenden Arbeit die Aufgabe gestellt, neben einer Bestimmung des Rest-N- und Harnstoffgehaltes im Serum Stickstoff- und Chlorbilanzen vor und nach der Vergiftung aufzustellen.

Versuchsanordnung

Bei vier Hunden wurden während der Versuchszeit genaue Stickstoff- und Chlorbilanzen aufgestellt. Dazu bestimmten wir in dem Nahrungsgemisch und im Tagesurin — nach der Vergiftung in jeder im Laufe des Tages gelassenen Urinportion, die oft unter erheblichen Schwierigkeiten gewonnen wurde — den Stickstoff- und Chlorgehalt, ferner das spezifische Gewicht und den Eiweißgehalt. Außerdem wurden Stickstoffbestimmungen im Kot gemacht. Je nach Freßlust erhielten die Hunde bestimmte Mengen eines Nahrungsgemisches von Pferdehack, Weizenbrot und Milch in einem Verhältnis von 2:2:1, dazu eine beliebige Flüssigkeitsmenge am Tage. Die Fütterung erfolgte täglich um 17 Uhr, so daß für etwaige Blutentnahmen die Tiere am folgenden Morgen nüchtern waren. Während der Versuchszeit befanden sich die Hunde in einem Stoffwechselkäfig. Im Laufe des Versuches stellte sich heraus, daß die Tiere so gut wie gar keine Nahrung nach der Vergiftung zu sich nahmen, auch wenn sie die Injektion des Giftes mehr als zwei Tage überlebten. Da man befürchten muß, daß durch diese länger währende Hungerzeit unkontrollierbare Vorgänge Stickstoff- und Chlorbilanz stören und daß der Nüchternwert der Blutanalysen bei längerem Hunger sich ändert, wurde in einem gesonderten Versuch ein gesunder Hund denselben Versuchsbedingungen unterworfen, wie die kranken Tiere nach der Vergiftung. Außerdem entnahmen wir bei fünf Hunden vor der Vergiftung — im Durchschnitt zweimal — Blut aus der Vena saphena für Rest-N-, Harnstoff- und Chlorbestimmung im Serum. Auf 100 ccm Blut gaben wir zur Gerinnungshemmung zwei Tropfen 1% Heparin*. Bei allen Versuchen wurden Doppelanalysen angesetzt und jeweils der Mittelwert genommen. Nachdem wir die Tiere in das Stickstoff- und Chlorgleichgewicht gebracht hatten, wurden sie mit 4 mg Diphtherie-Toxin einer Lösung 1 : 10 i. m. pro kg Körpergewicht (Dos. let. min. = 0,002 mg pro kg Körpergewicht) vergiftet, mit Ausnahme des Hundes Nikolaus, dem 4 mg Diphtherie-Toxin einer Lösung von 1 : 4 pro kg Körpergewicht i. m. gegeben wurden. Der Zeitpunkt der Blutentnahmen richtete sich nach dem Verlauf der Vergiftungserscheinungen beim Hunde, wie es aus den Tierprotokollen hervorgeht.

Methodik

Rest-N nach Folin, Praktikum II, S. 166, Harnstoff nach Folin und Wu, Praktikum II, S. 180**. Cl im Blut nach van Slyke, Praktikum II, S. 255. N im Urin, im Kot und in der Nahrung nach der Makromethode von Kjeldahl, Praktikum II, S. 418. Cl im Urin nach Volhard, Praktikum II, S. 370. Cl in der Nahrung nach Rigler, Medizin und Chemie, Bd. 3, Bayer, 1936, S. 223.

---

* In einer 1%-Lösung Heparin ca. 1 mg% N. Eine Fälschung unserer N-Werte ist hierdurch unmöglich.

** Rona und Kleinmann: Praktikum der physiologischen Chemie, Berlin: Julius Springer 1929.

Tierprotokolle:

Hund Nikolaus, männl.

Am 7. 12. 13.45 Uhr Vergiftung. Hund erhielt 0,74 ccm Diphtherie-Toxin einer Lösung 1 : 4 in den linken Oberschenkel.

7. 12. 21 Uhr. Schlechtes Befinden. Tier sehr unruhig, erbricht, nimmt keine Nahrung zu sich.

8. 12. Hund liegt regungslos da. Beim Laufen bricht das Tier zusammen. 8. 12. 13 Uhr. Verschlechtertes Allgemeinbefinden, Schnauze trocken, Augen ohne Glanz. 8. 12. 18 Uhr. Exitus letalis.

Hund Teddy, männl. Körpergewicht 32,5 kg.

Drei normale Blutentnahmen bei völliger Ruhe.

1. 2. 37. Um 12 Uhr Muskelgewebsentnahme in Lokalanästhesie aus dem M. satorius des r. Oberschenkels zu Versuchszwecken.

1. 2. 37 um 13.20 Uhr Vergiftung. Tier bekommt 1,3 ccm Diphtherie-Toxin 1 : 10 in den linken Oberschenkel.

2. 2. 37. Relativ gutes Allgemeinbefinden; Hund nimmt keine Nahrung zu sich; säuft bisweilen noch etwas Wasser. 10 Uhr: Blutentnahme aus der Vena saphena. Blut fließt im Strahl ab.

3. 2. 37. Befinden zusehends verschlechtert. Tier läuft noch. Beim Saufen Erbrechen im Käfig. Eine braune Flüssigkeit, etwa 700 ccm, die sich aus Urin und Erbrochenem zusammensetzte, konnte nicht verwertet werden.

3. 2. 37. Um 9.30 Uhr Blutentnahme aus der V. saphena. 13.20 zweite Blutentnahme. 18 Uhr dritte Blutentnahme. Hund liegt regungslos da, Blut tropft nur langsam ab. 20.20 Uhr letzte Blutentnahme. In der Agonie wurde nach Freilegung des Herzbeutels das Blut aus dem Herzen mittels Kanüle entnommen. Nach 54½ Std. exitus letalis.

Hund Hektor, männl. Körpergewicht 37,4 kg.

Zwei normale Blutentnahmen.

4. 2. 37. Um 13 Uhr wurde in Morphium-Äther-Narkose ein Stück Muskelgewebe aus dem M. satorius rechterseits entnommen zu Versuchszwecken. Hund erbricht mehrmals, nimmt keine Nahrung zu sich.

5. 2. 37. Leichte Schwellung des r. Beines. Hund schont das Bein. Allgemeinbefinden des Hundes nicht beeinträchtigt.

6. 2. 37. Vergiftung um 12.15 Uhr. Hund erhält 1,5 ccm Diphtherie-Toxin einer Lösung 1 : 10 in den linken Oberschenkel.

8. 2. 37. Relativ gutes Allgemeinbefinden. Hund frißt nicht mehr, säuft bisweilen etwas Wasser. Schwellung des r. Beines hat zugenommen. 10.20 Uhr: erste Blutentnahme, guter Abfluß; 14.15 Uhr: zweite Blutentnahme aus der V. saphena. Befinden unverändert. 20.15 Uhr: Dritte Blutentnahme aus der V. saphena. Blut tropft nur langsam ab. Allgemeinbefinden verschlechtert. Gang des Hundes taumelnd. Tier knickt beim Gehen mit den Vorder- und Hinterfüßen ein.

Normalhund

N-Einfuhr in 3 Tg.			50,91 g	tägl.	16,97 g
N-Ausfuhr in 3 Tg.	Urin	46,17 g		„ Urin	15,39 g
	Kot	3,27 g	49,44 g	Kot	1,09 g
Bilanz			+ 1,47 g		+ 0,49 g

Hund Nikolaus, männl.

Vor Vergiftung

N-Einfuhr in 13 Tg.			196,08 g	tägl.	15,08 g
N-Ausfuhr in 13 Tg.	Urin	180,29 g		„ Urin	13,86 g
	Kot	12,00 g	192,29 g	Kot	0,92 g
Bilanz			+ 3,79 g		+ 0,3 g

Hund Teddy, männl.

Vor Vergiftung*

N-Einfuhr in 9 Tg.			217,80 g	tägl.	24,20 g
N-Ausfuhr in 9 Tg.	Urin	207,50 g		„ Urin	23,05 g
	Kot	8,25 g	215,75 g	Kot	0,92 g
Bilanz			+ 2,05 g		+ 0,23 g

Hund Hektor, männl.

Vor Vergiftung

N-Einfuhr in 8 Tg.			169,40 g	tägl.	21,17 g
N-Ausfuhr in 8 Tg.	Urin	158,15 g		„ Urin	19,77 g
	Kot	5,66 g	163,81 g	Kot	0,74 g
Bilanz			+ 2,27 g		+ 0,66 g

Hund Darius. männl.

Vor Vergiftung

N-Einfuhr in 4 Tg.			67,88 g	tägl.	16,97 g
N-Ausfuhr in 4 Tg.	Urin	61,28 g		„ Urin	15,32 g
	Kot	4,32 g	65,61 g	Kot	1,08 g
Bilanz			+ 5,59 g		+ 0,57 g

* Siehe Versuchsprotokolle.

10. 2. 37. Tier liegt auf der Seite, hat die Beine von sich gestreckt, aus dem Maul fließt blutigseröser Speichel. Letzte Blutentnahme durch Herzpunktion, dabei exitus letalis 68 Std. nach der Vergiftung.

Hund Darius, männl. Körpergewicht 23,5 kg.

Drei normale Blutentnahmen.

15. 2. 37. Gegen 17.20 Uhr Vergiftung. Hund bekommt 0,9 ccm Diphtherie-Toxin einer Lösung 1 : 10 in den linken Oberschenkel.

Im Hungerzustand

N-Einfuhr in 72 Std.			16,97 g	Ausfuhr von N pro Tag:	
N-Ausfuhr in 72 Std. . . .	Urin	24,45 g		I.	13,82 g
	Kot	—	24,45 g	II.	6,77 g
				III.	3,86 g
Bilanz			— 7,48 g		

Nach Vergiftung

N-Einfuhr in 30 Std.			—,— g	Urin-N-Ausfuhr in	
N-Ausfuhr in 30 Std. . . .	Urin	26,53 g		24 Std.	16,6 g
	Kot	3,30 g	29,83 g	30 Std.	9,91 g
Bilanz			— 29,83 g		

Nach Vergiftung*

N-Einfuhr in 54½ Std.			24,20 g	Urin-N-Ausfuhr in:	
N-Ausfuhr in 54½ Std. . .	Urin	21,95 g		24 Std.	4,90 g
	Kot	2,43 g	24,38 g	48 Std.	16,19 g
				54½ Std.	0,86 g
Bilanz			— 0,18 g		

Nach Vergiftung

N-Einfuhr in 68 Std.			24,20 g	Urin-N-Ausfuhr in:	
N-Ausfuhr in 68 Std. . . .	Urin	36,61 g		24 Std.	27,22 g
	Kot	4,67 g	41,28 g	48 Std.	6,85 g
				68 Std.	2,54 g
Bilanz			— 17,08 g		

Nach Vergiftung

N-Einfuhr in 48 Std.			16,97 g	Urin-N-Ausfuhr in	
N-Ausfuhr in 48 Std. . . .	Urin	26,67 g		24 Std.	24,6 g
	Kot	5,67 g	32,34 g	48 Std.	2,12 g
Bilanz			— 15,37 g		

* Siehe Versuchsprotokolle.

16. 2. 37. Relativ gutes Allgemeinbefinden. 10.30 Uhr Blutentnahme, Blut fließt gut ab.

17. 2. 37. Um 9.30 Uhr zweite Blutentnahme. Schlechter Blutdruck. Tier nimmt keine Nahrung zu sich. Hund sehr schlapp, liegt zusammengekauert im Käfig. Kot mit unverdauter Nahrung vermengt. 15.30 Uhr: Gang taumelnd. Befinden verschlechtert. Dritte Blutentnahme. V. saphena kollabiert. Aus der V. femoralis links fließt Blut nur langsam ab. 17.10 Uhr: Hund liegt teilnahmslos da. Tiefe

große Atmung. Herzpunktion. Anschließend exitus letalis 48 Std. nach der Vergiftung.

Hund Senta, weibl. Körpergewicht 16 kg.

Zwei normale Blutentnahmen.

4. 2. 37. 11.30 Uhr Vergiftung. Hund bekommt 0,64 ccm Diphtherie-Toxin einer Lösung 1 : 10.

5. 2. 37. Befinden des Tieres relativ gut. Frißt heute nichts mehr. 10.30 Uhr Blutentnahme aus der V. saphena.

6. 2. 37. 8.20 Uhr. Hund liegt regungslos da. Tiefe große Atmung. Blutentnahme durch Herzpunktion. 9.10 Uhr: Exitus letalis durch Nackenschlag 45 Std. nach der Vergiftung.

Hund Pienchen, weibl. Körpergewicht 17,5 kg.

Drei normale Blutentnahmen.

28. 1. 37. Um 14 Uhr Vergiftung des Hundes mit 0,7 ccm Diphtherie-Toxin einer Lösung 1 : 10 in den linken Oberschenkel.

29. 1. 37. Bis jetzt keine Anzeichen einer Vergiftung. Erste Blutentnahme um 8.15 Uhr.

30. 1. 37. 10 Uhr. Verschlechterter Allgemeinzustand. Hund liegt teilnahmslos da. Bei der zweiten Blutentnahme muß wegen allzu schlechten Blutdruckes Blut aus der V. femoralis gewonnen werden. 14.00 Uhr: Tier liegt zusammengekauert im Käfig. Dritte Blutentnahme aus der V. iugularis. Aus der eingebundenen Kanüle tropft das Blut nur sehr langsam ab. 17.50 Uhr: Letzte Blutentnahme durch Herzpunktion. In der Agonie Eröffnung der Brusthöhle, dabei exitus letalis 52 Std. nach der Vergiftung.

Normalhund Xerxes, männl.

Eine normale Blutentnahme. In der Hungerperiode alle 24 Std. Blutentnahmen.

Ergebnisse:

Es sollen zuerst die Ergebnisse, die den N-Stoffwechsel betreffen, diskutiert werden. Wir konnten in völliger Übereinstimmung mit den Untersuchungen an menschlicher und experimenteller Meerschweinchen-Diphtherie im Laufe der Vergiftung ein außerordentliches Ansteigen des Rest-N im Blut feststellen (s. Abb. 1).

Nach einer Latenz von 24 Std. steigt der Rest-N zunächst langsam, dann rapid, bis zu teilweise extrem hohen Werten kurz vor dem Tode an. Der Harnstoffgehalt des Blutes zeigt qualitativ genau dasselbe Verhalten, aber es ist bemerkenswert, daß seine Steigerung jedesmal viel größer ist als die des Rest-N. Die Harnstoffwerte im Normalzustand betragen etwa zwei Drittel bis vier Fünftel des Rest-N. Nach der Vergiftung kehrt sich das Bild jedoch um. Bereits nach 24 Std. hat der Harnstoffgehalt des Blutes die Höhe des Rest-N-Gehaltes erreicht, in einigen Fällen sogar überschritten, und dann

geht die Kurve steil in die Höhe und entfernt sich immer mehr von der des Rest-N. — Die Hauptfrage, ob hier eine Ausscheidungsinsuffizienz der Niere vorliegt, kann durch eine Untersuchung der Stickstoffbilanz weitgehend geklärt werden. Aus Tab. 1 ist ersichtlich, daß bei den Di-vergifteten Tieren im Stadium der Vergiftung stets erhebliche Mengen Stickstoff mit dem Urin ausgeschieden werden. — Lediglich Hund Teddy macht davon eine Ausnahme. Dieses Resultat ist jedoch nicht ganz sicher, da wir bei der Anstellung der Bilanz eine Urinportion verwarfen, von der uns nicht ganz sicher war, ob sie nicht Erbrochenes enthielt. Wenn wir diese Portion verwerten würden, kämen wir zu folgenden Resultaten:

N-Bilanz nach der Vergiftung — 6,05.

Die N-Ausscheidung eines gesunden Tieres bei dreitägigem Hunger ist dagegen nur etwa halb so groß wie in der akuten Diphtherie-Vergiftung unter denselben Lebensbedingungen.

Hieraus ergibt sich, daß die enorme Steigerung des Rest-N- und Harnstoffgehaltes im Blut wahrscheinlich nicht die Folge einer toxischen Niereninsuffizienz ist, sondern der Ausdruck eines erhöhten Eiweißgehalts in den Geweben. Man gewinnt im Gegenteil den Eindruck, daß die erhöhte N-Ausscheidung eine kompensatorische Funktion der Niere ist. Lediglich in den allerletzten Stadien scheint diese Fähigkeit der Niere verringert zu sein (s. Versuchsprotokolle).

Es ist vielleicht von Interesse, daß bei den Versuchen an Meerschweinchen die Genese der Rest-N-Erhöhung auf einem anderen Wege, aber auf dieselbe Weise gedeutet werden konnte. Es hat sich gezeigt, daß die Therapie mit Cortidyn und Askorbinsäure, die ja nicht die Nierenausscheidung, sondern den zellulären Stoffwechsel beeinflußt, diese Rest-N-Erhöhung glatt verhindern kann.

Es sei noch kurz auf einen kleinen Unterschied zwischen Meerschweinchen- und Hunde-Diphtherie hingewiesen. Das ist das Verhalten des Harnstoffs, der beim Meerschweinchen bei weitem nicht die verhältnismäßig hohe Steigerung erfährt wie beim Hund. Auch bei der Diphtherie-Erkrankung des Menschen sind die Blutharnstoffsteigerungen etwa parallel denen des Rest-N. Das mag vielleicht mit der ausschließlichen Fleischnahrung des Hundes zusammenhängen; es erscheint uns aber nicht als prinzipieller Unterschied im Krankheitsgeschehen.

Der Chlorstoffwechsel des Hundes zeigt ebenfalls eine Schädigung im Verlauf der Vergiftung. Die Konzentration dieses Ions im Blut nimmt bei allen Tieren ab. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erfahrungen bei menschlicher Diphtherie. Die Verringerung ist nicht stark, aber deutlich, und wir wissen aus den Krankheitsbildern der Hypochlorämie verschiedenster Größe, daß der Regulationsmechanismus des gesunden Körpers zur Erhaltung eines konstanten Cl-Spiegels im Blut eine lebenswichtige Funktion ist, und daß bereits geringe Verschiebungen schwere Folgen haben können. Es ist unbekannt, wie empfindlich der Organismus des Hundes gegen Verschiebung im Cl-Haushalt ist, aber nach allem, was wir über Hypochlorämie überhaupt wissen,

dürfen die gefundenen Veränderungen recht schwer sein und stellen im Zusammenhang mit den Befunden bei menschlicher Diphtherie einen wichtigen Kernpunkt für Pathogenese und Behandlung der diphtherischen Vergiftung dar.

Von Interesse ist nun die Frage, ob die Hypochlorämie durch Cl-Verluste im Urin oder Abtransport des Cl ins Gewebe entstanden ist. Hierüber sollten unsere Versuche mit der Cl-Bilanz Auskunft geben. Ein ebenso eindeutiges Resultat wie bei der Stickstoff-Bilanz ist hier nicht vorhanden. Hund Nikolaus hat in den drei Tagen, die seine Vergiftung währte, 5 g ausgeschieden, während er in der Zeit vorher pro Tag eine negative Bilanz von nur 0,4 g zeigte. Hund Teddy retinierte während der Vergiftung in insgesamt 54 Std. 1,9 g, das sind in 24 Stunden 0,8 g, während er in der Vorperiode eine positive Bilanz von 0,2 g pro Tag hatte. Wie schon in der Besprechung der Stickstoff-Bilanz erwähnt wurde, sind jedoch diese Zahlen nicht bindend, weil ein Teil des Urins für die Aufstellung nicht verwertet wurde, da nicht sicher war, ob er Erbrochenes enthielt. Unter Berücksichtigung dieses also unsicheren Wertes ergibt sich eine negative Bilanz von 0,24 g im Laufe der Vergiftung gegenüber einer Retention von täglich 0,4 g in der Vorperiode. Ebenfalls unsicher sind die Ergebnisse beim Hund Hektor, der in 68 Stunden + 0,45 g ausschied, während er in der Vorperiode 0,4 g pro Tag retinierte. Aus den Versuchsprotokollen ist ersichtlich, daß er im Anschluß an eine Muskelexcision des linken Hinterbeines ein starkes Ödem hatte, und es ist daher anzunehmen, daß dieses eine Chlorretention bedingte und daß er ohne diese Komplikation wesentlich mehr Chlor ausgeschieden hätte. Hund Darius schied während seiner Krankheit in 48 Stunden 2 g aus. Er hat in seiner Gesundheit 0,6 g pro Tag retiniert.

Das gesunde Kontrolltier zeigt in der 72stündigen Hungerperiode allerdings ebenfalls eine negative Bilanz gegenüber der Zeit täglicher Nahrungsaufnahme, nämlich eine Ausscheidung von 1,23 g in 72 Std. gegenüber einer solchen von 0,4 g.

Diese Verhältnisse sind in Abb. 3 dargestellt. Man kann daraus ersehen, daß Hund Nikolaus und Darius vom Zeitpunkt der Vergiftung an wesentlich mehr Chlor ausscheiden als vorher. Von den beiden Hunden Teddy und Hektor zeigt ersterer mit Einrechnung des fraglichen Wertes ebenfalls eine negative Bilanz gegenüber der Vorperiode. Bei Hektor ist diese Erscheinung ebenfalls vorhanden, aber weniger ausgeprägt, da sein Ödem sicher Chlor retinierte. Diesen Tieren steht das Kontrolltier gegenüber, das zwar in der Hungerperiode ebenfalls eine negative Bilanz hat, aber im Gegensatz zu den vergifteten Tieren eine deutliche Tendenz zur Einsparung zeigt. Als Schlußfolgerung kann gezogen werden, daß in den ersten Stadien der Diphtherie-Vergiftung höchstwahrscheinlich eine erhöhte Ausschwemmung von Chlor aus dem Organismus erfolgt. Jedenfalls darf heute schon so viel gesagt werden, daß bei der Diphtherie des Hundes eine Cl-Retention im Gewebe nicht sehr wahrscheinlich ist.

Bamberger und Never haben bei ihren Untersuchungen an di-

phtheriekranken Patienten eine verringerte Cl-Ausscheidung im Urin gefunden. Diese Verschiedenheit möchten wir so erklären, daß es natürlich nicht möglich war, die Urinausscheidung in den ersten Tagen der Erkrankung bei den Patienten nachzukontrollieren. Und es ist durchaus vorstellbar, daß die Patienten in den ersten Tagen ihrer Krankheit starke Cl-Verluste erlitten haben, und daß während der Zeit der Bilanzversuche der Körper Chlor retinierte. Aber da das Angebot gering war, reichte es nicht aus, um das Chlordefizit in den Geweben genügend rasch aufzufüllen.

Die Folgen der Störung im Mineralhaushalt für den vergifteten Organismus sind schwerer Natur. Wir kennen sie aus der menschlichen Pathologie: 1. bei sozusagen mechanischen Cl.-Verlusten durch Pylorospasmus und bei Cl-Verlusten durch den Darm, und 2. seit einigen Jahren als Folge hormonaler Regulierung bei Nebennierenschwäche. Das Krankheitsbild ist ziemlich einheitlich. Ein Stadium schwerster Prostration und Adynamie, Wasserverluste des Gewebes, erhöhter Eiweißgehalt, Rest-N-Steigerung und schließlich Urämie.

Es soll in diesem Zusammenhang nur kurz auf den Wasserhaushalt eingegangen werden. Wir wissen seit langer Zeit, daß Verringerung des Cl-Ions in toten und lebenden Kolloiden zu einer Entquellung führt. Sie ist bei Hypochlorämie der genannten Ätiologie auch beschrieben. Auch bei der Diphtherie kann man klinisch eine solche Folge erkennen, wenn bei hochtoxischer Diphtherie die Ödeme geschwunden sind; dann sieht man deutlich, wie eingefallen Gesicht und Wangen sind und wie trocken die Haut ist. Daß die Quellung auch bei experimenteller Diphtherie verringert ist, dafür sprechen noch nicht abgeschlossene Versuche von Li.

Unsere Cl-Bilanz zeigt übrigens auch, daß unsere Vermutung einer praerenalen Genese der Rest-N-Erhöhung richtig ist. Sie beweist die Funktionstüchtigkeit der Niere und erklärt zugleich die Entstehung der Urämie als Folge pathologischen Zellgeschehens auf zwanglose Weise.

Es soll noch kurz auf das Verhalten der Alkalireserve bei mit Diphtherie-Toxin vergifteten Hunden eingegangen werden. Never, Schultheiß, Kassop und Pollak haben gefunden, daß die Alkalireserve bei den Hunden unseres Versuches stark absinkt, weil Phosphorsäure und Milchsäuregehalt des Blutes steigt und andererseits der Calciumspiegel sinkt. Die Folge ist eine enorme Veringerung des CO_2-Gehaltes im Blut, die zu Dyspnoe und Akapnie führt. Verringerung der Cl-Ionen im Blut bewirkt eine Erhöhung der Alkalireserve und wirkt somit wenigstens in dieser Beziehung kompensierend; aber einerseits ist dieser Einfluß gering und andererseits sind die oben geschilderten Folgen der Hypochlorämie derart deletär für den Organismus, daß sein Schicksal nicht aufgehalten werden kann.

Zusammenfassung:

Es wird der N- und Cl-Stoffwechsel bei der diphtherischen Vergiftung des Hundes untersucht.

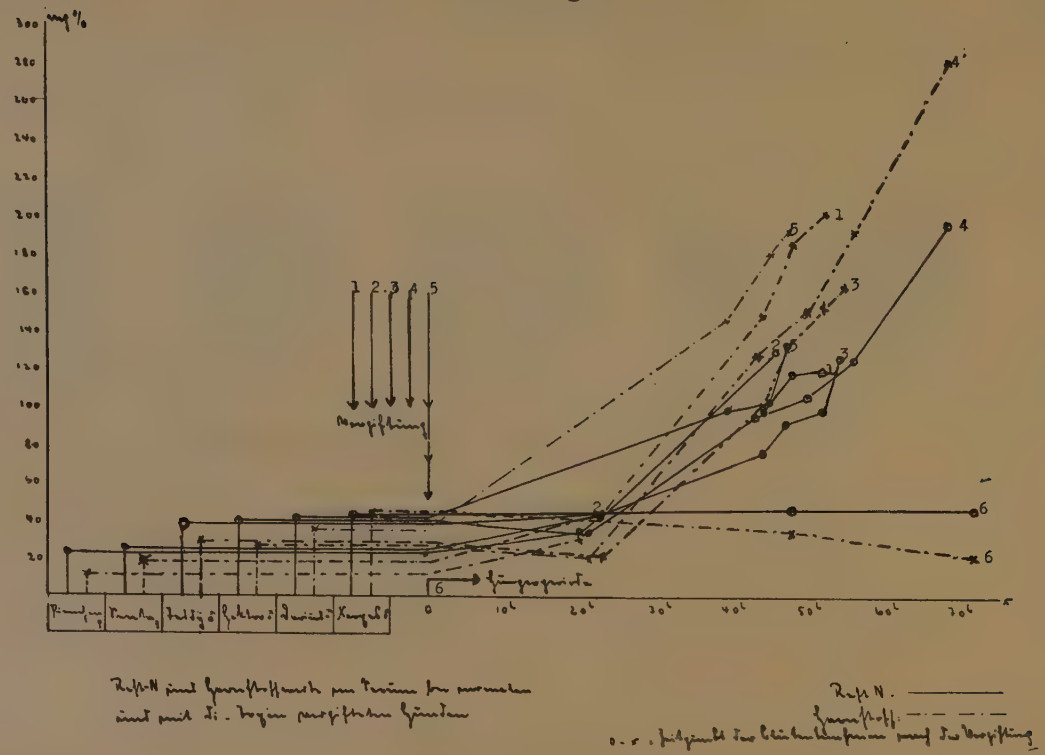
Dabei konnten folgende Feststellungen gemacht werden:

1. Der Rest-N- und Harnstoffgehalt des Blutes steigt im Laufe der Vergiftung an, und zwar ist die Harnstoffreaktion des Rest-N erhöht.
2. In Bilanz-Untersuchungen zeigte sich eine erhöhte Stickstoffausscheidung gegenüber den Verhältnissen im Gesunden.
3. Der Cl-Gehalt des Blutes sinkt im Laufe der Vergiftung ab.
4. Die Cl-Bilanz während der Vergiftung ist mit großer Wahrscheinlichkeit als negativ gegenüber dem Normalzustand zu betrachten.

Die Untersuchung zeigt, daß die Rest-N-Erhöhung nicht nephrogen bedingt ist, sondern wahrscheinlich, wenigstens zum Teil, eine Folge der Hypochlorämie ist. Hypochlorämie und Urämie sind als Folgen der Toxinvergiftung anzusehen und können die Schwere des Krankheitsbildes zum Teil erklären.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Degkwitz besonders für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik, Herrn Dr. Bamberger für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung bei meiner Arbeit den verbindlichsten Dank aussprechen.

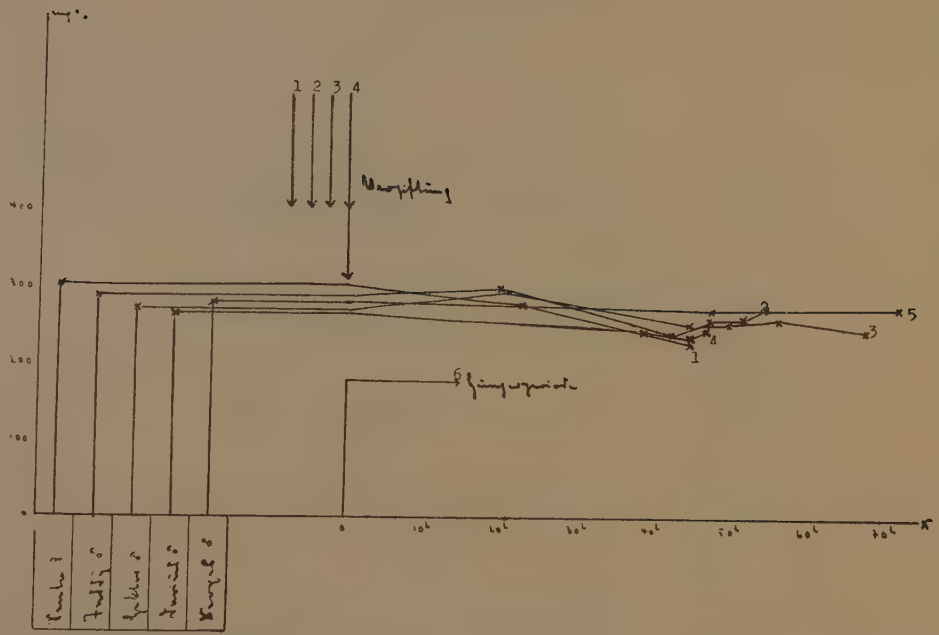
Abbildung I



Rest-N und Harnstoffwerte von Tieren die normales und mit steigenden morphiumgaben

Rest N. ————
Harnstoff: — — — —
0 - 5 Zeitpunkt der Gleichzeitigkeit von Morphium

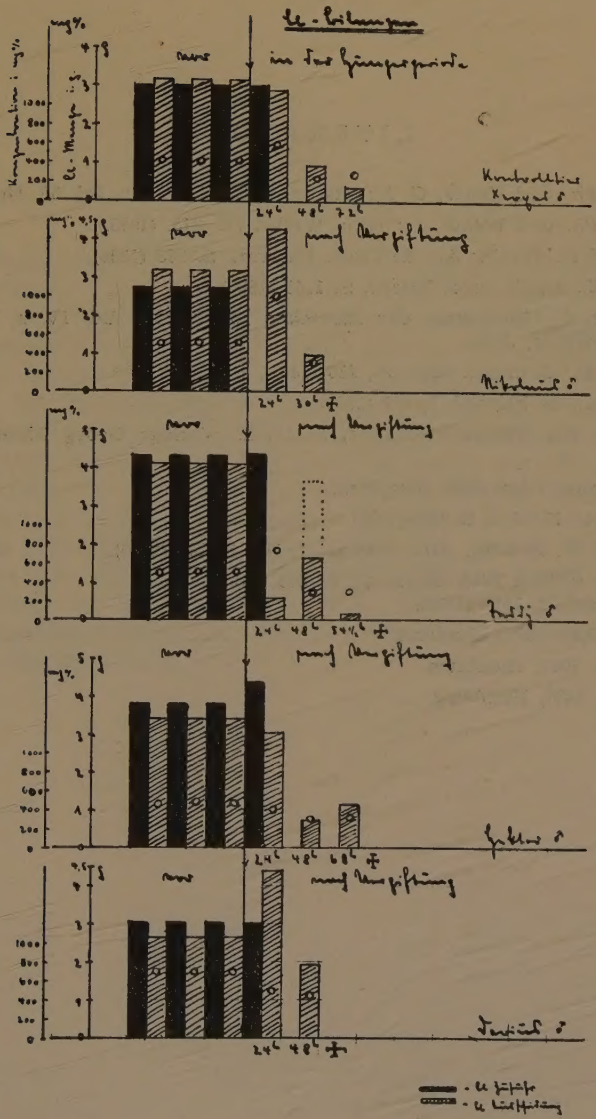
Abbildung II



Schleifenwerte bei normalem Film mit die Belichtungsstufen

x-o : Schleifenwerte nach der Belichtung

Abbildung III



LITERATUR.

Bamberger, Ph. und *Never, G. F.:* Ztschr. f. Kinderheilk., Bd. 58, Nr. 3.

Bamberger, Ph. und *Wendt, L.:* Klin. Wschr. 14. 846. (1935.)

Roux, E. und *A. Yersin:* An. de l'inst. Pasteur. S. 273 (1889).

v. Behring, E.: Dtsch. med. Wschr. S. 1145 (1890).

Oppenheimer, C.: Biochemie der Menschen und Tiere. Bd. IV u. VII. Verlg. Gustav Fischer, Jena.

Glaubitz, G. P.: Z. exper. Med. 25, 230 (1921).

Blum, L.: Ann. de Physiol. 3, 497 (1927).

Thaddea, S.: Die Nebennierenrinde, S. 101 ff. Verlag: Georg Thieme, Leipzig 1936.

Ding Huei-kang: Diss. 1935, Hamburg.

Harrop: Sience N. Y. 1 S. 683 (1931).

Silvette u. S. W. Britton: Am. J. Physiol. 111, S. 305 (1935).

Blum, L.: C. u. Soz. Biol. Paris, 96, S. 643 (1927).
— Presse med. S. 1411 (1928).

Schultheiß: Diss. 1937, Hamburg.

Kassop: Diss. 1937, Hamburg.

Polack: Diss. 1937, Hamburg.

LEBENSLAUF.

Als Sohn des Kaufmanns Ferdinand Kellersmann und seiner Ehefrau Maria, geb. Gröning, wurde ich, Ernst Kellersmann, am 23. April 1911 zu Osnabrück geboren. Nach dreijährigem Besuch der Mittelschule kam ich Ostern 1920 auf das Gymnasium Carolinum zu Osnabrück. Ostern 1930 bestand ich die Abschlußprüfung. Im Sommersemester 1930 begann ich das medizinische Studium an der Universität Freiburg. Später studierte ich an den Universitäten Bonn, Würzburg, Kiel, München und Berlin. Im Juli 1932 legte ich an der Universität Würzburg das medizinische Vorexamen ab. Nach bestandenem ärztlichen Staatsexamen im Dezember 1935 an der Universität Bonn kam ich als Medizinal-Praktikant auf die innere Abteilung des Marien-Krankenhauses zu Hamburg. Im Mai 1936 ging ich an die Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf, wo ich seit meiner Bestallung als Volontär-Assistent tätig bin.